

# МИКРОБИОЛОГИЯ

А.В. Фролова, Г.Н.Бузук, В.М.Царенков<sup>1</sup>,  
П.Т.Петров<sup>1</sup>, Т.В.Трухачева<sup>1</sup>, Л.Н.Дунец<sup>1</sup>

## ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАДИАЦИОННОЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ НА ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И АНТИМИКРОБНУЮ АКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ФИТОМП» И ЕГО КОМПОНЕНТА – МАКЛЕЙИ МЕЛКОПЛОДНОЙ

Витебский государственный  
медицинский университет  
<sup>1</sup>РУП «Белмедпрепараты»

*Показана целесообразность использования метода радиационной стерилизации для деконтаминации лекарственного сырья маклейи мелкоплодной и лекарственного средства «ФитоМП». Эффективность проведенной стерилизации зависит только от одного параметра – выбранной дозы облучения, которая легко контролируется и после экспериментального подбора позволяет избежать трудоемкого микробиологического анализа стерильной продукции. Установлено отсутствие влияния стерилизации  $\gamma$ -лучами на качественный состав и количественное содержание алкалоидов маклейи мелкоплодной и на их антимикробную активность. В то же время показано, что выраженность антимикробной активности лекарственного средства «ФитоМП» находится в прямой зависимости от его стерильности, что объясняется наличием в его составе листьев подорожника большого, нестерильное сырье которого не только не обладает антимикробной активностью, но и несет на себе обильную обсемененность *E. coli*. Установлены оптимальные дозы облучения лекарственного сырья маклейи мелкоплодной и лекарственного средства «ФитоМП» для достижения их стерильности и сохранения антимикробной активности в отношении музейных штаммов *S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC*

*026, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 и референс-штаммов, изолированных из патологического материала пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями.*

## ВВЕДЕНИЕ

Хирургическая инфекция в настоящее время продолжает оставаться одной из наиболее актуальных и сложных государственно важных проблем [1-4]. Основой патогенетического лечения ран является подавление микрофлоры и ускорение процессов регенерации [5-7]. Для ее решения предложен широкий арсенал отдельных средств и их сочетаний, методов и систем. К сожалению, большинство существующих лекарственных средств, применяемых в хирургии, обладают однонаправленным действием. К тому же, в последние десятилетия отмечается увеличение числа гнойно-воспалительных заболеваний и послеоперационных осложнений, тяжело протекающих и не поддающихся традиционному лечению [8]. Широкое использование синтетических антимикробных и ранозаживляющих средств приводит к учащению возникновения токсико-аллергических реакций со стороны организма пациента [1]. Этим объясняется повышенный интерес к лекарственным средствам растительного происхождения.

На протяжении десятилетий хирургической практикой подтверждена эффективность разработанного сотрудниками Всесоюзного научно-исследовательского института лекарственных растений лекарственного препарата «Сангвиритрин», который и в настоящее время широко применяется в Российской Федерации для лечения патологий бактериального, грибкового генеза, а также некоторых онкологических заболеваний [9-12]. «Сангвиритрин» представляет собой сумму бисульфатов близких по структуре и свойствам бензо[с]фенантридиновых алкалоидов сангвинарина ( $C_{21}H_{14}O_4N^+ \cdot SO_4H$ ) и хелеритрина ( $C_{21}H_{18}O_4N^+ \cdot SO_4H$ ) (рис.1). Сырьем для его промышленного получения служит трава

культивируемых в южных регионах России восточно-азиатских видов сем. *Papaveraceae* Juss. – маклейи сердцевидной (*Macleaya cordata* (Willd.) R. Br.) и маклейи

мелкоплодной (*Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde) (ФС-42-2666-89 РФ).

В Республике Беларусь этот препарат не зарегистрирован и с начала 90-х годов отсутствует в аптечной сети.

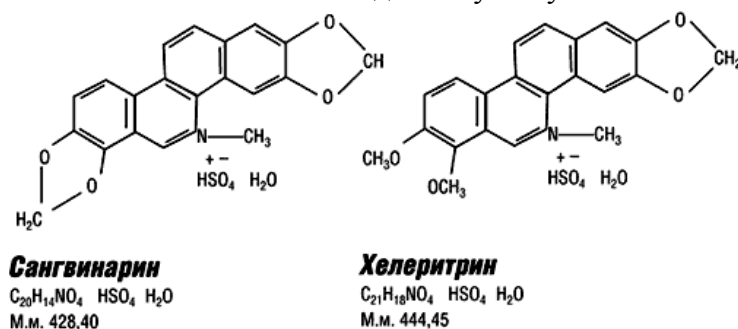


Рис. 1 Структуры сангвинарина и хелеритрина

В качестве альтернативы производимому только в Российской Федерации препарату «Сангвиритрин» нами предложено использовать настой из листьев маклейи мелкоплодной. Проведенные ранее лабораторные и экспериментальные исследования показали целесообразность применения настоя из листьев маклейи в I фазе раневого процесса [13,14].

В целях достижения многонаправленности действия лекарственного средства при лечении гнойных ран нами разработано и апробировано средство растительного происхождения «ФитоМП», состоящее из листьев маклейи мелкоплодной (*Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde), сем. Маковых (*Papaveraceae*) и листьев подорожника большого (*Plantago major* L., сем. Подорожниковых (*Plantaginaceae*). Биологическая активность средства обусловлена наличием действующих веществ этих растений, в частности, алкалоидов маклейи и полисахаридов подорожника.

Известно, что использование средства для лечения гнойных ран предусматривает его стерильность. Среди современных методов снижения микробной обсемененности препаратов ведущее место отводится радиационному облучению. Этот способ стерилизации имеет ряд преимуществ, в частности, позволяет обрабатывать препарат в герметичной упаковке, обеспечивающей впоследствии сохранение достигнутого уровня микробиологической чистоты. Радиационным облучением воз-

можна обработка термолabileльных веществ, которые разрушаются под воздействием пара или сухого жара [15,16].

Эффективность проведенной стерилизации зависит только от одного параметра – выбранной дозы облучения, которая легко контролируется и после экспериментального подбора позволяет избежать трудоемкого микробиологического анализа стерильной продукции.

На крупнейших фармацевтических предприятиях нашей республики (РУП «Белмедпрепараты» и СП «Фармлэнд») стерилизация лекарственных средств проводится  $\gamma$ -лучами.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния стерилизации  $\gamma$ -лучами в различных дозах на качественный состав и количественное содержание алкалоидов в маклейе мелкоплодной и установление оптимальной степени облучения, необходимой для достижения стерильности сырья и лекарственного средства «ФитоМП», а также сохранения их фармакологической активности.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Стерилизация расфасованных и запаянных в пакетики присыпок лекарственного сырья маклейи мелкоплодной и лекарственного средства «ФитоМП» проводилась в цезиевой  $\gamma$ -установке Института физики и ядерных исследований (в п. Со-

сны). Доза облучения составила от 0,25 до 2,5 Мрад.

В лаборатории кафедры клинической микробиологии УО ВГМУ и на базе микробиологической лаборатории РУП «Белмедпрепараты» проведены исследования образцов сырья маклейи мелкоплодной (листьев) и лекарственного средства «ФитоМП» после  $\gamma$ -облучения по показателю «Микробиологическая чистота» [15].

В асептических условиях, используя стерильные инструменты, взвешивали 1 г сырья и помещали в стерильную пробирку с 5 мл изотонического раствора хлорида натрия, встряхивали с помощью аппарата в течение 10 мин. 1 мл смыва, а также разведения 1:10 и 1:100 засеивали на чашки Петри с питательными средами.

Выявление роста грибов и дрожжей проводили на среде Сабуро, энтеробактерий – на среде Эндо с генцианфиолетовым, стафилококков – на желточно-солевом агаре, псевдомонад – на среде ЦПХ, засеивая по 2-3 параллельные чашки на каждое разведение.

После инкубации в термостате (24°C – 48 ч – для грибов и дрожжей, 37°C – 18 ч – для бактерий) определяли микробную загрязненность образца (на 1г), учитывая разведение смыва.

Изучение качественного состава и количественного содержания алкалоидов проводили согласно методике анализа алкалоидов в маклейе мелкоплодной [17].

#### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ АЛКАЛОИДОВ В МАКЛЕЙЕ МЕЛКОПЛОДНОЙ**

Точную навеску 2,0 г растительного материала, измельченного и просеянного сквозь сито с диаметром отверстий 1 мм, помещали в коническую колбу на 100 мл, прибавляли 1 мл 25% раствора аммиака, закрывали пробкой и оставляли для набухания в течение 10-15 минут. Затем приливали 50 мл хлороформа и оставляли на 16-18 часов настаиваться при комнатной температуре. Хлороформный экстракт отделяли от растительного материала фильтрованием через стеклянный фильтр пор. 100. 35 мл фильтрата помещали в круглодонную колбу и растворитель отгоняли на ротационном испарителе. Полученный остаток

растворяли в 1 мл хлороформа, прибавляли 25 мл 2% водного раствора уксусной кислоты, и содержимое колбы интенсивно встряхивали в течение 1-2 мин. Полученную эмульсию центрифугировали до полного расслоения в течение 5-10 мин при 8000 об/мин. 5 мл фильтрата, оставшиеся после определения суммы алкалоидов, помещали в делительную воронку, прибавляли 0,5 мл 5%-ного водного раствора трихлоруксусной кислоты (ТХУ) и ассоциаты четвертичных алкалоидов экстрагировали хлороформом 2 раза по 5 мл, последовательно перенося каждую порцию хлороформного извлечения на стеклянный фильтр №4, на который предварительно помещено 2 г окиси алюминия, круговыми движениями перемешивали в течение 2-3 мин. и фильтровали через тот же фильтр при откачивании. Объединенный фильтрат подкисляли 2 каплями кислоты хлористоводородной (до появления оранжево-желтой окраски), растворитель отгоняли досуха на ротационном испарителе. Остаток количественно растворяли при нагревании на водяной бане в течение 1-2 мин в 10 мл 5% раствора кислоты уксусной, раствор охлаждали до комнатной температуры и проводили спектрофотометрию при длине волны 430 нм. В качестве контроля использовали 5% водный раствор кислоты уксусной.

#### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА АЛКАЛОИДОВ В МАКЛЕЙЕ МЕЛКОПЛОДНОЙ**

Для определения качественного состава алкалоидов нами использована тонкослойная хроматография на силифоле в следующих системах растворителей:

Толуол – МеОН – NH<sub>4</sub>ОН (20:5:0,1)

Этилацетат, нас. NH<sub>4</sub>ОН

CHCl<sub>3</sub> – Этилацетат – Ацетон (3:1:1)

Толуол – Ацетон – Этанол – NH<sub>4</sub>ОН (10:10:3:1)

Толуол – Ацетон – Этанол – NH<sub>4</sub>ОН (10:10:1:0,5)

Обнаружение алкалоидов проводили в УФ-свете и после проявления модифицированным реактивом Драгендорфа.

Антимикробную активность лекарственного сырья и лекарственного средства «ФитоМП» определяли методом диф-

фузии в агар в отношении музейных штаммов *S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 026, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 и референс-штаммов, изолированных из патологического материала пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями, находящихся на лечении в Республиканском научно-практическом центре «Инфекция в хирургии» и отделении оториноларингологии Витебской областной клинической больницы [18].

На чашку Петри с мясопептонным агаром (МПА) вносили взвесь  $10^9$  колониеобразующих единиц (КОЕ) суточной культуры исследуемого штамма микроорганизма. Настой испытуемого образца, стерильный физиологический раствор (контроль) в объеме 20 мкл вносили в лунки, и после суточной инкубации в термостате при  $t=37^\circ\text{C}$  измеряли размер зоны задержки роста микроорганизмов. При отсутствии зоны задержки роста считали, что антимикробная активность отсутствует.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно требованиям Государственной Фармакопеи СССР XI издания «Методы микробиологического контроля лекарственных средств» (ГФ XI, вып. 2, стр. 187) и Изменениям к ней от 16.04.2002 г., категория 1, «Сырье растительного, животного и природного происхождения» присыпка растительного происхождения допускается к применению, если она содержит не более  $10^4$  аэробных бактерий,  $2 \cdot 10^2$  дрожжевых и плесневых грибов в 1 г, при отсутствии *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*; не более  $10^2$  других кишечных бактерий.

Как показали наши исследования, все образцы сырья маклей мелкоплодной, прошедшие стерилизацию  $\gamma$ -лучами в дозе 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5 Мрад, соответствуют требованиям ГФ XI изд. вып. 2, с. 187 и Изменениям к ней от 16.04.2002 г., категория 1 по показателю «Микробиологическая чистота» (табл. 1).

Таблица 1

Количественное определение микроорганизмов в присыпке листьев маклей мелкоплодной до и после проведенной стерилизации  $\gamma$ -лучами

Микробиологическая чистота			Микробиологическая чистота, <u>полученная после стерилизации <math>\gamma</math>-лучами</u>						
<u>Допустимая</u>		<u>до стерилизации</u>	0,25 Мрад	0,5 Мрад	0,75 Мрад	1,0 Мрад	1,5 Мрад	2,0 Мрад	2,5 Мрад
		образец 1	образец 2	образец 3	образец 4	образец 5	образец 6	образец 7	образец 8
Общее число бактерий в 1 г	не $> 10^4$	$> 10^4$	$< 10^4$	$< 10^4$	$< 10^4$	$< 10^4$	$< 10^4$	$< 10^4$	$< 10^4$
Бактерии сем. Enterbacter. <i>E. coli</i> <i>Salmonella</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	$< 100$ отсутствие отсутствие отсутствие	Энтеробактерии, патогенная микрофлора отсутствуют							
Общее число дрожжевых и плесневых грибов в 1 г	не $> 2 \times 10^2$	$> 10^2$	$< 10^2$	$< 10^2$	$< 10^2$	$< 10^2$	$< 10^2$	$< 10^2$	$< 10^2$

Иначе дело обстояло с образцами лекарственного средства «ФитоМП». Исследования микробиологической чистоты показали необходимость проведения стерилизации в больших дозах, чем таковые определены для листьев маклейи (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, образцы №№ 2, 3, 4, 5, прошедшие стерилизацию  $\gamma$ -лучами в дозе 0,25; 0,5; 0,75; 1,0 Мрад, не соответствовали требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 187 и Изменениям к ней от 16.04.2002 г., категория 1 по показателю «Микробиологическая чистота».

Образцы №№ 6, 7, 8, прошедшие стерилизацию  $\gamma$ -лучами в дозе 1,5; 2,0; 2,5

Мрад, соответствовали требованиям ГФ XI изд. вып. 2, с. 187 и Изменениям к ней от 16.04.2002 г., категория 1 по показателю «Микробиологическая чистота».

Такую разницу в показателях микробиологической чистоты мы объясняем наличием в составе лекарственного средства «ФитоМП» листьев подорожника большого, нестерильное сырье которого не только не обладает антимикробной активностью, но и несет на себе обильную обсемененность *E. coli*.

Таблица 2

Количественное определение микроорганизмов в присыпке лекарственного средства «ФитоМП» до и после проведенной стерилизации  $\gamma$ -лучами

Микробиологическая чистота		Микробиологическая чистота, <u>полученная после</u> <u>стерилизации <math>\gamma</math>-лучами</u>							
<u>Допустимая</u>		<u>до сте-</u> <u>ри-</u> <u>лизации</u>	0,25 Мрад	0,5 Мрад	0,75 Мрад	1,0 Мрад	1,5 Мрад	2,0 Мрад	2,5 Мрад
		образец 1	обра- зец 2	обра- зец 3	обра- зец 4	обра- зец 5	обра- зец 6	обра- зец 7	обра- зец 8
Общее чис- ло бактерий в 1 г	не $> 10^4$	рост	рост	120	$< 10$	$< 10$	$< 10$	$< 10$	$< 10$
Бактерии сем. Enter- bacter. <i>E. coli</i> <i>Salmonella</i> , <i>Ps. aerugi-</i> <i>nosa</i> <i>S. aureus</i>	$< 100$ отсутствие отсутствие отсутствие отсутствие	Энтеробактерии $> 100$					Энтеробактерии, па- тогенная микрофлора отсутствуют		
Общее чис- ло дрожже- вых и плес- невых гри- бов в 1 г	не $> 2 \times 10^2$	рост	рост	рост	250	190	$< 10$	$< 10$	$< 10$

В связи с тем, что радиационная стерилизация сырья маклейи мелкоплодной проводилась впервые, возникла необходимость в изучении ее влияния на качественный состав и количественное содержание алкалоидов в маклейе мелкоплод-

ной и на фармакологическую активность сырья и лекарственного средства.

На рисунках 2-3 показано, что степень облучения не оказывает существенного влияния на количественное содержание алкалоидов в маклейе мелкоплодной.

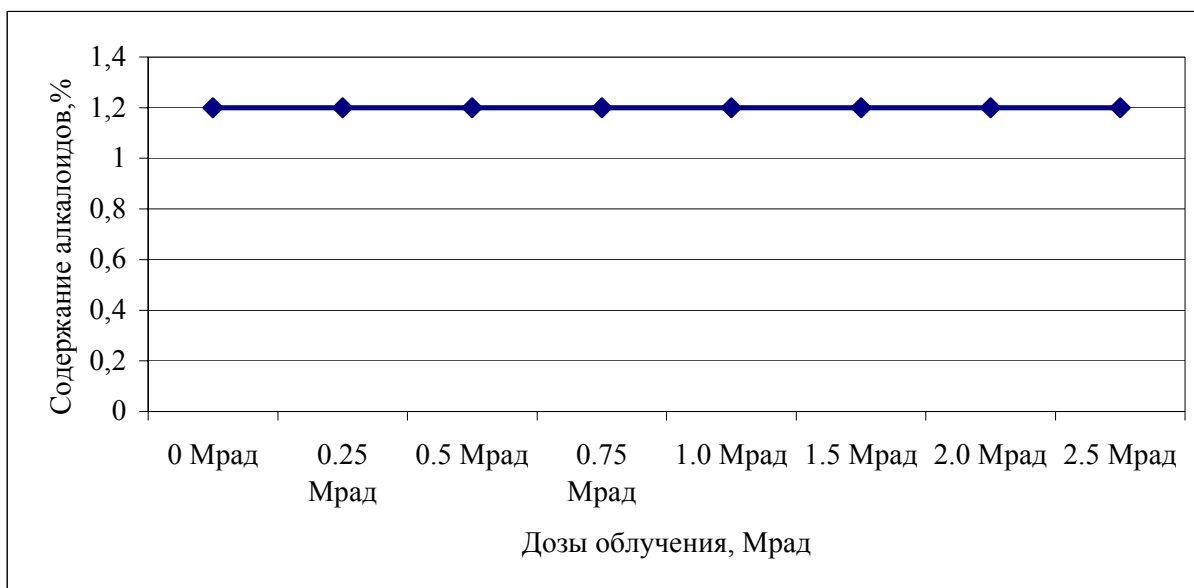


Рис. 2. Влияние радиационной стерилизации на количественное содержание алкалоидов в сырье (листья) маклейи мелкоплодной

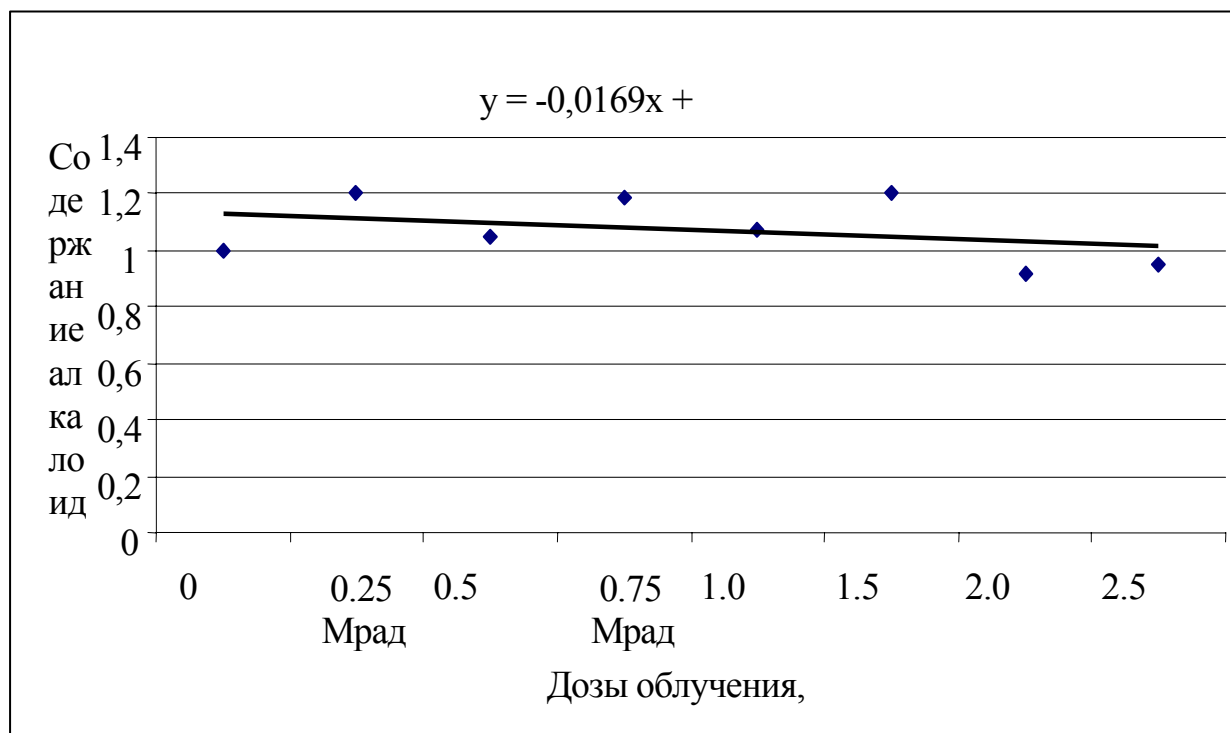


Рис. 3. Влияние радиационной стерилизации на количественное содержание алкалоидов маклейи мелкоплодной в лекарственном средстве «ФитоМП»

Определение качественного состава алкалоидов в маклейе мелкоплодной показало, что во всех образцах, прошедших

различную степень облучения, состав алкалоидов оставался идентичным (рис.4).

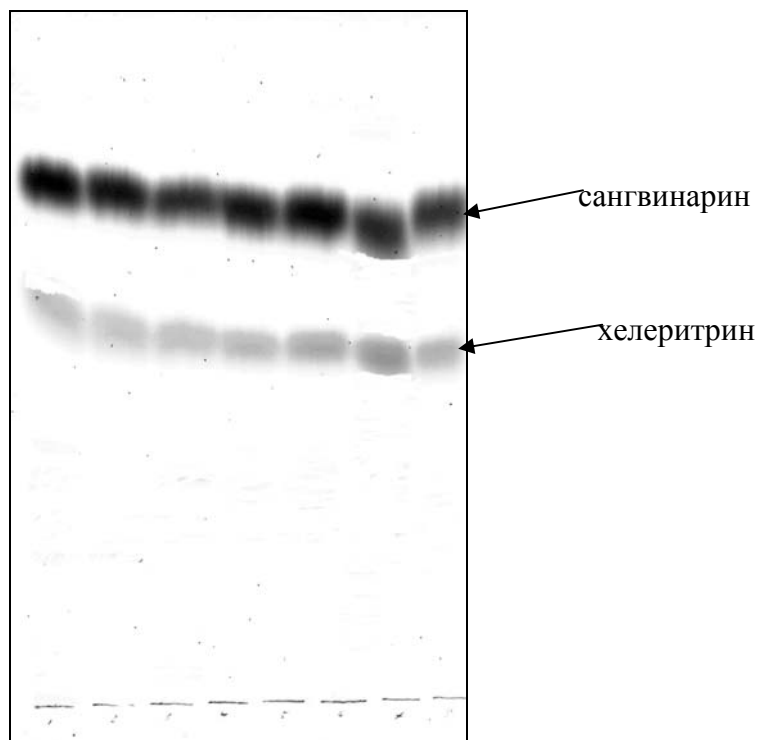


Рис. 4. Качественный состав алкалоидов маклейи мелкоплодной (хроматограмма)

Мы не проводили исследования химического состава листьев подорожника большого в стерильных образцах, т.к. согласно литературным данным [19, 20] радиационное облучение рекомендуется для стерилизации этого растения.

Проведенные после стерилизации исследования фармакологической актив-

ности лекарственного сырья маклейи мелкоплодной и лекарственного средства «ФитоМП» показали, что облучение  $\gamma$ -лучами не изменяло антимикробный эффект листьев (табл. 3) и усиливало антимикробную активность «ФитоМПа» (рис. 5).

Таблица 3

Антимикробная активность листьев маклейи мелкоплодной до и после стерилизации сырья

Возбудитель (n=30)	Диаметры зон ингибирования роста возбудителя до стерилизации сырья, мм	Диаметры зон ингибирования роста возбудителя после стерилизации сырья, мм	Достоверность различий
<i>S. aureus</i>	22,98±0,07	23,1±0,3	p>0,05
<i>B. subtilis</i>	23,2±0,15	23,4±0,13	p>0,05
<i>E. coli</i>	13,6±0,23	13,8±0,1	p>0,05
<i>P. aeruginosa</i>	8,3±0,16	8,3±0,1	p>0,05
<i>P. vulgaris</i>	3,71±0,17	3,77±0,23	p>0,05
<i>Candida albicans</i>	21,4±0,17	22,1±0,2	p>0,05

Исследования показали, что между антимикробной активностью и стерильностью лекарственного средства «ФитоМП» существует прямая зависимость. Так, размер зоны подавления роста *S. aureus* нестерильным средством составляет 12 мм. Для образцов, прошедших стерилизацию

$\gamma$ -лучами в дозе 1.5, 2.0, 2.5 Мрад, присущ относительно одинаковый по степени выраженности антимикробный эффект. Зоны подавления роста имели следующие размеры: для образца №6 (лунка 5) – 17 мм, для образца №7 (лунка 2) – 17 мм, для образца №8 (лунка 1) – 18 мм (рис.5).

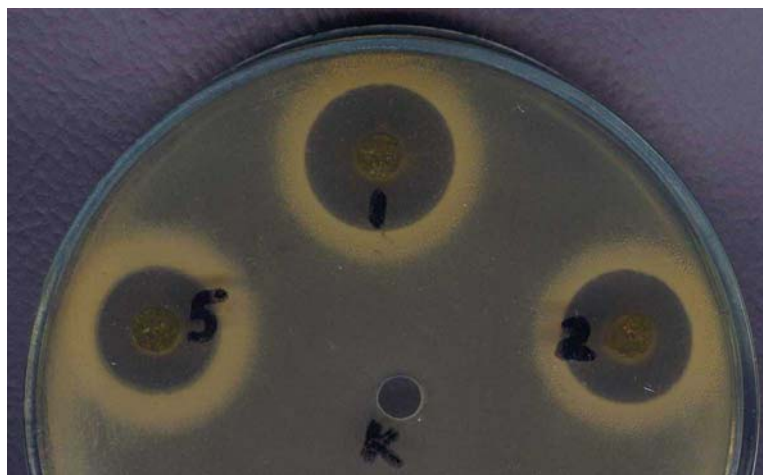


Рис. 5. Диаметры зон подавления роста *S. aureus* образцами лекарственного средства «ФитоМП», прошедшими стерилизацию

### ВЫВОДЫ

1. Метод облучения  $\gamma$ -лучами приемлем для стерилизации лекарственного сырья маклейи мелкоплодной и лекарственного средства «ФитоМП», поскольку он не оказывает влияния на качественный состав и количественное содержание алкалоидов в маклее мелкоплодной.

2. Для достижения стерильности сырья может быть использовано облучение  $\gamma$ -лучами в дозе 0,25 Мрад.

3. Оптимальной для облучения лекарственного средства «ФитоМП» принята доза в 1,5 Мрад, при которой средство становится стерильным.

4. Радиационная стерилизация не оказывает влияния на антимикробный эффект сырья маклейи мелкоплодной.

5. Выраженность антими-

6. кробной активности лекарственного средства «ФитоМП» находится в прямой зависимости от стерильности.

### SUMMARY

A.V.Frolova, G. N.Buzuk, V.M.Tsarenkov,  
P.T.Petrov, T.V.Truhacheva, L.N.Dunets

THE EXPEDIENCY OF USE OF A  
METHOD OF STERILIZATION BY  $\gamma$ -  
BEAMS FOR STERILIZATION OF  
MEDICINAL RAW MATERIAL OF  
MACLEAYAE MICROCARPAE AND A  
MEDICAL PRODUCT «PHYTOMP» IS  
SHOWN

Efficiency of the lead sterilization depends only on one parameter – the chosen dose of

an irradiation which is easily supervised and after experimental selection allows to avoid the labour-consuming microbiological analysis of sterile production. Absence of influence of sterilization by  $\gamma$ -beams on qualitative structure and the quantitative contents of alkaloids of *Macleayae microcarpa* and on their antimicrobial activity is established. At the same time it is shown, that expressiveness of antimicrobial activity of a medical product «PhytoMP» is in direct dependence on its sterility that speaks presence in its structure of leaves of a *Plantago major*, which unsterile raw material not only does not possess antimicrobial activity, but also bears on itself plentiful growth of *E. coli*. Optimum doses of an irradiation of medicinal raw material of *Macleayae microcarpa* and a medical product «PhytoMP» for achievement of their sterility and preservation of antimicrobial activity against museum strains of *S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 026, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 and strains isolated from a pathological material of the patients with pyoinflammatory diseases are established.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Абаев, Ю.К. Современные особенности хирургической инфекции / Ю.К. Абаев // Вестн. хир. – 2005. – Т. 164. – № 3. – С. 107–111.

2. Бельков, Ю.А. Гнойно-септические осложнения реконструктивных операций у больных с хронической



ишемией нижних конечностей / Ю.А. Бельков, А.Г. Макеев, Э.В. Шинкевич // Хирургия. – 2004. – № 4. – С. 13–15.

3. Стручков, В.И. Профилактика и лечение хирургической инфекции / В.И. Стручков // Хирургия. – 1987. – № 7. – С. 18–22.

4. Seeger, J.M. Management of patients with prosthetic vascular graft infection / J.M. Seeger // Am. Surg. – 2000. – V. 66. – № 2. – P. 166–177.

5. Воленко, А.В. Профилактика раневой инфекции иммобилизованными антибактериальными препаратами / А.В. Воленко, Д.Д. Меньшиков, Г.П. Титова, С.В. Куприков // Хирургия. – 2004. – № 10. – С. 54–58.

6. Малеев, В.В. Особенности клиники, диагностики и лечения особо опасных инфекций на современном этапе / В.В. Малеев // Вестн. Рос. АМН. – 2002. – № 10. – С. 45–47.

7. Стручков, В.И. Хирургическая инфекция / В.И. Стручков, В.К. Гостищев, Ю.В. Стручков – Москва, Медицина. – 1991. – 560 с.

8. Титов, Л.П. Эволюция микробов и ее медицинское значение / Л.П. Титов [и др.] // Здоровоохранение. – 2002. – № 8. – С. 30–35.

9. Абизов, Е.А. Сангвиритрин / Е.А. Абизов [и др.] // Медицинская помощь. – 2003. – № 4. – С. 41–46.

10. Бортникова, В.В. Сравнительное токсикологическое изучение лекарственных форм сангвиритрина, рекомендованных в педиатрии / В.В. Бортникова, Л.В. Крепкова, А.А. Шкаренков // Человек и лекарство: тез. докл. Рос. нац. конгр., Москва, 2-6 апреля 2001: Тез. докл., М., 2001. – С. 549.

11. Вичканова, С.А. Применение сангвиритрина для профилактики раневой инфекции у кардиохирургических больных / С.А. Вичканова, Н.И. Габриэлян, А.В. Чубарова // Человек и лекарство: тез. докл. Рос. нац. конгр., Москва, 2-6 апреля 2001: Тез. докл., М., 2001. – С. 221.

12. Вичканова, С.А. «Сангвиритрин» – антимикробный препарат из растений рода *Macleaya*. В кн.: «Разработка и вне-

дрение новых методов и средств традиционной медицины» М.: Научно-практ. центр традиц. мед. и гомеопатии МЗ РФ. – 2001. – 370 с.

13. Фролова А.В., Косинец А.Н., Окулич В.К. Сравнительная эффективность антимикробного действия антисептиков в отношении возбудителей хирургической инфекции // Матер. науч.-практ. конф. «Соврем. технологии в хирургии». – Минск. – 2002. – С. 236–238.

14. Косинец А.Н., Фролова А.В., Куницкий В.С. О влиянии растительного препарата на течение послеоперационного периода оториноларингологических больных // Матер. конф. студ. и молод. учен. «Актуал. вопр. совр. мед. и фарм.». – Витебск. – 2002. – С. 244–247.

15. Государственная Фармакопея СССР XI изд. Вып 1 / Под ред. Бабаяна Э.А. – Москва, Медицина. – 1987. – 333 с.

16. Демьяненко, В.Г. Радіаційна технологія фітопрепаратів // В.Г. Демьяненко, О.І. Тихонов, О.Т. Ніколов // Фарм. журн. – 1989. – № 4. – С. 47–49.

17. Бузук, Г.Н. Определение четвертичных алкалоидов / Г.Н. Бузук, М.Я. Ловкова, А.А. Булатов // Новые методы практической биохимии. – М.: Наука. – 1988. – С. 137–140.

18. Красильников, А.П. Справочник по антисептике / А.П. Красильников. – Минск: Вышэйшая школа, 1995. – 366 с.

19. Демьяненко, В.Г. Радіаційне випромінювання у технології фітопрепаратів / В.Г. Демьяненко, Д.В. Демьяненко // Матер. V з'їзду фарм. України. – Харків. – 1999. – С. 292.

20. Демьяненко, Д.В. Разработка методов деконтаминации и технологии препаратов из листьев подорожника и корней валерианы: автореф. дис. ...канд. фарм. наук: 14.00.15 / Д.В. Демьяненко; Нац. фарм. ун-т Укр. – Харьков, 2003. – 19 с.

Поступила 15.03.2006 г.

\*\*\*\*\*